Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. W. Wachsmuth

DAS VERHALTEN DER SERUMCHOLINESTERASE UNTER MESTINON

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hugo Bader

aus Dettenhausen

Würzburg 1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549822_0167

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. W. Wachsmuth

DAS VERHALTEN DER SERUMCHOLINESTERASE UNTER MESTINON

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hugo Bader

aus Dettenhausen

Tag der mündl. Prüfung:

8. Juni 1955

Würzburg 1955

Referent : Priv.- Doz. Dr. F. Holle

Korreferent : Professor Dr. W. Wachsmuth

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	Allgemeines über Acetylcholin und Cholinesterase	1
	1) Geschichte und Bedeutung des Acetylcholin	1
	2) Geschichte und Bedeutung der Cholinesterase	1 - 2
	3) Wirkungsbedingungen der Cholinesterase	2 - 4
	4) Herkunft der Cholinesterase	4
	5) Serumcholinesterase - vegetative Innervation	4 - 6
	6) Hemmung der Cholinesterase	6 - 7
	7) Cholinesteraseaktivität bei Krebskranken	7 - 8
	8) Postoperativer Esterasesturz	8
B.	Das neue Parasympathicomimeticum Mestinon	9
	1) Chemie und Pharmakologie des Mestinon	9 -1o
C.	Experimentelles	1o
	1) Methode von R. L. Metcalf	1o-12
	2) Tierversuche am Hund ohne Mestinon	12
	3) Versuche am Menschen ohne Mestinon	12
	4) Versuche mit Mestinon an Tier und Menschen	13
D.	Ergebnisse der Versuche	13-14
E.	Ergebnisse in Kurven	15
	1) Eichkurven	15
	2) Kurven der Tierversuche	16-19
	3) Kurven der gesunden Menschen	2o
	4) Kurven der Patienten	21
F.	Zusammenfassung.	22

Allgemeines über Acetylcholin und Cholinesterase.

Im Jahre 1921 konnte LOEWI das Acetylcholin nachweisen, das bei der Erregung des Parasympathicus in Freiheit gesetzt wird. Es überträgt sehr wahrscheinlich den Reiz von Nerven auf das Erfolgsorgan. Die parasympathischen Nervenfasern werden daher auch als cholinergische Nerven bezeichnet. Wegen seiner engen Beziehungen zum Nervensystem rechnet das Acetylcholin zu den sogenannten Neurohormonen. Es übt dieselben Wirkungen aus, wie sie bei der Reizung des Vagus beobachtet werden, z.B. durch Erweiterung der Kapillaren blutdrucksenkend, beeinflusst die Herztätigkeit negativ inotrop und chronotrop, regt die Magen- und Darmbewegungen an, u.s.w.

Im Jahre 1926 stellte PLATTNER fest, dass Acetylcholin im Blut rasch zerstört wird, ohne dass der diese Reaktion auslösende Faktor erfasst werden konnte. PLATTNER und auch GAHLER hielten diesen Vorgang für Oberflächenkatalyse in einem heterogenen kolloidalen System. LOEWI und NAVRATYL konnten in demselben Jahr im Blut einen Stoff nachweisen, der die Eigenschaft hat, das vaguswirksame Acetylcholin, das an den Nervenendigungen frei wird und nach AMMON und CLASSEN im menschlichen Blut normalerweise nicht frei vorhanden ist, in die weniger aktiven Bestandteile Cholin und Essigsäure zu spalten. Für diesen Stoff, der später auch in der Leber, im Pankreas und in der Uterusmuskulatur nachgewiesen werden konnte,

wurde von STEDMAN, STEDMAN und EASSON der Ausdruck Cholinesterase bzw. im Serum Pseudocholinesterase geprägt.

Die Auffassungen über das Wesen und die Bedeutung der Cholinesterase und der Pseudocholinesterase sind aber bis heute noch nicht völlig einheitlich. Klarheit besteht bisher nur darüber, dass dem fermentativ acetylcholinspaltenden Prinzip dank seines funktionellen Zusammenhanges mit dem Vagusreizstoff eine grundlegende Bedeutung für nahezu alle Erregungsabläufe bzw. Lebensvorgänge schlechthin zukommen müsse.

GLICK legte die Wirkungsbedingungen der Cholinesterase genauer fest. Nach ihm liegt das ph-Optimum bei 8,4 - 8,5 , also im alkalischen Bereich. Die Dissoziationskonstante bestimmte er zu o,ooll.

Die Spaltung des Esters Acetylcholin folgt - bei Substratüberschuss - der Gleichung einer monomolekularen Reaktion nach der Formel

$$CH_3.CO.O.CH_2.N.(CH_3)_3.OH \quad H_2O =$$

$$CH_3.COOH \quad HO.CH_2.N.(CH_3).OH$$

Ob die Cholinesterase zu ihrer Wirksamkeit der Anwesenheit eines Co-Fermentes bedarf, ist noch ungeklärt.

Als bekannt darf vorausgesetzt werden:
Das Ferment findet sich in fast allen Kalt- und Warmblüterorganen, fehlt aber in Exkreten, wie z.B.

in der Milch und im Harn (ABDERHALDEN). Im Blut des Menschen ist es vorzugsweise in den zelligen Elementen, beim Hund dagegen vor allem im Serum zu finden. Im Blutserum des Menschen bleibt sein Spaltungsvermögen erheblich hinter dem des Gesamtblutes zurück. Im Wesentlichen ist hier die Albuminfraktion Träger der acetylcholinzerstörenden Wirkung (GAHLER, PLATTNER u.a.).

Da das vor allem im Blutserum vorhandene Ferment nicht spezifisch gegen das Acetylcholin gerichtet ist, sondern auch höhere Ester des Cholins hydrolysiert, wird es heute im allgemeinen als unspezifische Cholinesterase bezeichnet. Daneben gibt es ein zweites Enzym, die spezifische Cholinesterase, oder Acetylcholinesterase, die bisher in den Erythrocyten, im Gehirn und in den Nervenendigungen nachgewiesen wurde. Da die spezifische Cholinesterase ausser Acetylcholin auch noch Mechylol (Acetyl-beta-methylcholin) anzugreifen vermag, das von der unspezifischen Cholinesterase nicht verändert wird, ist eine Unterscheidung der beiden Typen ohne weiteres möglich.

Die Konzentration der Cholinesterase in den verschiedenen Organen der einzelnen Tierarten ist wechselnd hoch. Beim Menschen beobachtet man sehr hohe Werte in den motorischen Endplatten des Muskels, im peripheren Nerven und in den Ganglien des Zentralnervensystemes und des vegetativen Nervensystemes

(v.BRÜCKE, v.KÜBNER und SARKANDER), ausserdem im Pankreas. Relativ arm an diesem Ferment ist die Leber. Wird ein Muskel entnervt, so schwindet sein Gehalt an Cholinesterase.

Über die Herkunft der Cholinesterase ist noch sehr wenig bekannt. Doch ist wahrscheinlich, dass die Übertragungsorte nervöser Erregungen auf die Ganglienzellen und die Erfolgsorgane für die Bildung der Cholinesterase bedeutend sind, wenn man auch nicht von den peripheren Nervenendplatten und den vegetativen Ganglienzellen als einzigem Entstehungsort der Cholinesterase sprechen kann. Eine nervöse, besonders neurovegetative Steuerung der Fermentaktivität ist also sehr gut denkbar (STRÖDER). Für die Bildung des Acetylcholins ist sie erwiesen. Zwischen Cholinesteraseaktivität und Acetylcholinbildung besteht ein Gleichgewicht. Durch die Intensität des cholinergischen Erregungsimpulses wird in den verschiedenen Körpergeweben und Körperflüssigkeiten ein bestimmtes Konzentrationspotential hergestellt, das nach Ausgleich strebt. Die Wirkung der Cholinesterase ist also an den Vagueffekt gekoppelt.

Ein grundsätzlicher Einwand betrifft die Möglichkeit einer sinnhaften Schlussfolgerung aus Messungen der Serumcholinesterase auf die vegetative Innervation. Da der Gehalt des Serums an Acetylcholin immer gleich null ist, können Schwankungen der Serumcholinesterase also nicht eine Art Dauerinnervation durch

einen wechselnd hoch eingestellten Acetylcholinspiegel verursachen. Es fehlt nämlich der andere Partner, mit dem sich die Cholinesterase ins Gleichgewicht setzen könnte. Vor allem aber geschehen für die vegetative Innervation massgebende Vorgänge an den Endorganen, welche bei ihrer Erregung zwar Acetylcholin bilden, aber so gut wie keines ins Blut gelangen lassen (NACHMANNSOHN). SCHÄFER und MAIER folgerten daraus, dass weder der Serumcholinesterasegehalt noch der Acetylcholinspiegel des Serums oder des Blutes charakteristisch sind für die an den vegetativen Endorganen ablaufenden Erregungen, die durch die Cholinesterase des Blutes nicht zu beeinflussen sind, da sie selbst streng lokalisierte Cholinesterase in sehr hohen Konzentrationen besitzen.

Für den Wirkungsmechanismus der Fermentaktivität scheinen die Teilchengrösse und Teilchenzahl des Trägermediums von grosser Bedeutung zu sein. Da das Vollblut z.B. ein grösseres Spaltungsvermögen besitz als das Serum, wurde, wie schon von PLATTNER und GAHLER, auch von v.BRÜCKE, v.HÜBNER und SARKANDER an oberflächenkatalytische Vorgänge gedacht. Dass das Ausmass der Acetylcholinspaltung mit wachsender Blutkörperchenzahl logarythmisch zunimmt, und dass sich bei gleichbleibender Blutkörperchenzahl mit der Vergrösserung und Verkleinerung der Erythrocyten durch wechselnden osmotischen Druck die Wirksamkeit der Spaltung in der gleichen Richtung

verändert, fand KODERA. Ausser den erwähnten osmotischen Vorgängen spielen auch Kolloidverschiebungen und Viscositätsveränderungen eine grosse Rolle. Fernerhin stimmt damit überein, dass die Esteraseaktivität im Serum und in Blutkörperchenaufschwemmungen von der Wasserstoffjonenkonzentration abhängt (PLATTNER, GAHLER und KODERA). Mit zunehmender Säuerung nimmt die Spaltungskraft im Serum und in Erythrocyten-Suspensionen ab, jedoch im Serum schneller als in der Suspension.

Es bleibt noch zu erwähnen, dass die Aktivität der Cholinesterase durch zahlreiche Substanzen gehemmt wird, die z.T. auch im Organismus entstehen können. Der wohl wichtigste dieser Stoffe ist das Histamin, dann die Gallensäuren (BRÜCKE und HELLAUER). Ferner durch viele andere Stoffe, wie Physostigmin, Prostigmin, Eserin, Cholin, Natriumfluorid, Methylenblau, Kokain, hohe Gaben von Narkoticis mit Einschluss des Alkohols, Strichnin, Chinin, Tetanustoxin u.v.a. Auch Vitamin B_1 in hohen Dosen hemmt die Aktivität der Cholinesterase (v.BRÜCKE, SARKANDER, v.HÜBNER, HELLAUER, AUGUSTINSSON).

HEIM machte die Feststellung, dass die Cholinesterase durch Histamin in der Anaphylaxie einen besonders starken Aktivitätsverlust erfährt. Bei intravenösen Antigenreinjektionen, Verbrennungen und Histaminapplikationen kommt es zur Tonuserhöhung des gesamten vegetativen Nervensystemes, insbesondere des Vagus.

Nach HEIM kann dies auf folgenden Möglichkeiten beruhen:

a. Durch die Antigen-Antikörperreaktion wird die Empfindlichkeit der Körperzellen gegenüber Nervenreizen bzw. Acetylcholin herauf gesetzt.

b. Es wird in der Allergie eine vermehrte Bildung von Acetylcholin an den cholinergischen Nervenendigungen angenommen.

c. Der gesteigerte Vagotonus kann hervorgerufen werden durch Hemmung des Acetylcholinabbaues an seinem Bildungsort infolge der Antigen-Antikörperreaktion.

Die Cholinesteraseaktivität bei Krebskranken untersuchten H. W. SCHMIDT, MAXWELL, STADIE und FABER. Sie fanden, dass in der Regel jene Carcinome mit einer Verminderung der Esteraseaktivität einhergehen, welche bereits zu einer Allgemeinschädigung des Organismus geführt haben. Besonders Geschwülste der parenchymatösen Organe, wie Leber und Pankreas wiesen niedrige Serumwerte auf. Mit ihrer radikalen Entfernung stieg der Spiegel wieder zur Norm an.

Beruht nun die geringe Aktivität auf einer Verminderung der Fermentmenge oder auf einer Hemmung ihrer Wirksamkeit? Hemmung kann nur angenommen werden bei Leber- und Gallencarcinomen mit Erhöhung des Gallensäurenspiegels im Blut. Bei anderen Carcinomen scheint eine Hemmung ausgeschlossen, da ein Carcinomextrakt

auf eine aktive Fermentlösung keinen Einfluss ausübt. Es kommt also bei einem Carcinom zu einem wirklichen Absinken der Cholinesterasewirkung, und zwar als Folge des Zellwachstums. Dies hat nichts mit der Ursache der Krankheit zu tun, sondern das Absinken dürfte, da die Leber als Albuminbildungsstätte gilt, vielmehr auf einer Störung der Fermentbildung beruhen. In vielen Fällen ging eine starke Erniedrigung der Esteraseaktivität mit einer starken Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit einher, wie sie beim Carcinom bekanntlich auftritt.

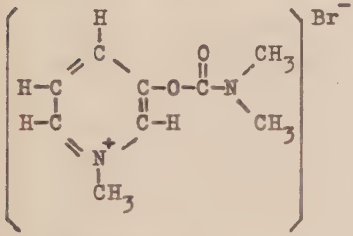
Nimmt man diese Feststellungen zusammen, so gewinnt man nach HOLLE den Eindruck:" dass das acetylcholinspaltende und synthetisierende Prinzip, welches wir Serum-Cholinesterase nennen, an die Zellkolloide, vor allem an die Zellgrenzflächenkolloide, im Serum vorwiegend an die Plasmakolloide der Albuminfraktion gebunden ist und in ständiger Korrelation zur Acetylcholinproduktion steht, welche ihrerseits von der nervösen Reizbildung und der Leberfunktion abhängig ist. Eine Veränderung der Fermentaktivität wäre demnach bei allen Ereignissen zu erwarten, bei welchen es zu einer eingreifenden Störung innerhalb dieses korrelativen Bezugsystems kommt."

Nach HOLLE kennzeichnet der postoperative Esterasesturz den Schweregrad der postaggressorischen Krankheit. Es erhebt sich daher die Frage, ob dieser Esterasesturz gleichbedeutend ist mit einer Zunahme des Vagotonus?

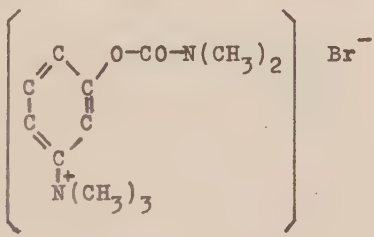
Zur Klärung dieses Problems soll in vorliegender Arbeit durch Medicamentation von Parasympathicomimetica - in diesem Falle durch Mestinon - obige Fragestellung näher untersucht werden.

Pharmakologie des Mestinon.

Das Mestinon-Roche, das als Wirkstoff den Dimethylcarbaminsäureester des 1-Methyl-3-oxy-pyridinumbromid (Pyridostigmin) enthält, gehört nach seinen pharmakologischen Effekten in die Gruppe der Parasympathicomimetica.



Mestinon



Prostigmin

Die pharmakologischen Wirkungen des Mestinons sind charakterisiert durch Miosis, Erregung der Darmmotilität, Anticurarewirkung, Hemmung der Esterase, sowie allen weiteren Eigenschaften, die den parasympathischen Erregungen entsprechen. In diesen Richtungen wirken am ausgesprochensten Präparate, die neben einer mit einer Alkylcarbaminsäure veresterten Phenolgruppe durch eine quartäre Ammoniumgruppe gekennzeichnet sind, wie das zuerst von WHITE und STEDMAN bevorzugte Miotin, dem das von AESCHLIMANN und REINERT entwickelte Prostigmin verwandt ist. Unter einer bedeutenden Zahl weiterer, vorwiegend heterozyklischer Verbindungen zeichnete sich der Dimethylcarbaminsäu-

reester des 1-Methyl-3-oxy-pyridinumbromid aus, der als Mestinon für die Therapie zur Verfügung gestellt wurde und unter den Bezeichnungen Pyridostigmin-bromid und Ro-1-513o in Veröffentlichungen bereits Erwähnung fand.

Die Toxizität des Mestinon wurde in den wissenschaftlichen Laboratorien der Fa. Hoffmann-La Roche an mehreren Arten und bei verschiedenen Applikationen geprüft. Es ist durchschnittlich 4 - 8 mal weniger toxisch als Prostigmin.

MITSCHELL und CLARK bestimmten die Ausscheidung des Mestinon am Hund. Nach ihren Angaben werden bei subcutaner Injektion über 5o% innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden, bei peroraler Applikation werden dazu bis zu 36 Stunden benötigt.

Experimentelles.

Die Serumcholinesteraseaktivität wurde in dieser Arbeit colorimetrisch mit dem BECKMANschen Quarzspektrophotometer nach der Methode von ROBERT L. METCALF gemessen.

Das Prinzip dieser Methode ist folgendes: Das Acetylcholin reagiert mit alkalischem Hydroxylamin unter Bildung von Acetylhydroxansäure, die mit dreiwertigem Eisen ein braunes Komplexsalz bildet.

Für die einzelnen Versuchsreihen wurden folgende 5 Standardlösungen hergestellt:

1. Phosphatpuffer ph 7,2 , der o,oo4 molar Acetylcholinbromid enthielt.

2. 2 mol. Hydroxylaminhydrochloridlösung in aq.dest.
3. 3,5 normale NaOH
4. HCl vom spezifischen Gewicht 1,18 mit 2 Volumenteilen aq. dest.
5. o,37 molares Ferrichlorid in o,1 molarer HCl.

Darstellung von Eichkurven.

Zur Prüfung der METCALFschen Methode und zur Kontrolle der 5 Standardlösungen wurden 6 Eichkurven nach folgendem Schema dargestellt:

a. o,1 , o,2 , o,3 , o,5 und 1,o ccm der Standardlösung (1) wurden in Reagensgläser pipettiert.
b. Zu jedem Glas wurde soviel aq. dest. gegeben, um ein Volumen von 1,o ccm zu erhalten.
c. Die Lösungen (2 und 3) wurden zu gleichen Teilen gemischt und davon je 2,o ccm in jedes Reagensglas hinzugefügt und heftig geschüttelt.
d. Nach einer Minute wurde 1,o ccm Reagens (4) hinzugegeben um ph 1,2 $\pm$ o,2 zu erhalten.
e. Dann wurde noch 1,o ccm Reagens (5) zugegeben.

Die Dichte der sich bildenden braunen Farbe wurde sofort bei Wellenlänge 54o my und Schlitzbreite 2 in dem BECKMANschen Quarzspektrophotometer gemessen. Die sich dabei ergebenden Werte sind in den nachstehenden Kurven festgehalten und ergeben einen Fehlmessbetrag von $\pm$ 2 %.

Darstellung der Serumcholinesteraseaktivität.

Für jedes Serum wurden 2 Versuchsreihen (A und B) durchgeführt.

Versuchsreihe A	Versuchsreihe B
a. 1,o ccm Reagens (1), dazu 5 cmm reines Serum.	1,o ccm Reagens (1)
b. Beide Lösungen (A und B) für 3o Minuten in ein Wasserbad von 37°C.	
	Nach dem Wasserbad 5 cmm Serum zugeben.
c. 2 ccm einer zu gleichen Teilen gemischten Lösung von Reagens (2 und 3) hinzugeben.	
d. Nach einer Minute 1,o ccm Reagens (4) hinzufügen und heftig schütteln.	
e. Noch 1,o ccm Reagens (5) hinzugeben und beide Lösungen sofort bei Wellenlänge 54o my und Schlitzbreite 2 ablesen.	

In der Lösung (A) wurde in dem Wasserbad eine bestimmte Menge Acetylcholin hydrolytisch gespalten in Essigsäure und Cholin, was zur Folge hatte, dass sich weniger braunes Komplexsalz bilden konnte als in Lösung (B). Der Wert (A) konnte vom Wert (B) abgezogen werden. Der daraus resultierende Wert ergab die Menge Acetylcholin in Mikromolen, die von der in 5 cmm Serum vorhandenen Cholinesterase bei 37°C in 3o Minuten hydrolytisch gespalten wurde.

lo Tierversuche am Hund ergaben bei dieser Versuchsanordnung die folgenden Werte in Mikromolen:
194 , 2ol , 216 , 192 , 2oo , 187 , 219 , 21o , 2o4 und 2o7 , das ergibt einen Mittelwert von 2o3.
Beim Menschen ergaben sich viel geringere Ausgangs-

werte:

54 , 6o , 64 , 65 , 58 , 64 , 57 , 49 , 61 und 64,

als Mittelwert ergibt sich hier 6o.

Versuche mit Mestinon.

Nach diesen grundlegenden Vorarbeiten konnte das Verhalten der Serumcholinesterase unter Mestinon geprüft werden. Dies geschah durch 2o Untersuchungen am Hund, 8 Untersuchungen an gesunden Menschen und 12 bei Patienten (2 Tage post op. bei Appendicitis).

Vor jeder Mestinoninjektion, die in Mengen zu 1, 3 und 4 ccm erfolgte, wurde Blut entnommen zur Bestimmung des derzeitigen Ausgangswertes. Nach der Injektion wurde in den aus den Kurven ersichtlichen Zeitabständen Blut entnommen und das Verhalten der Serumcholinesterase nach der METCALFschen Methode bestimmt.

Ergebnisse der Untersuchungen.

Wenn wir die Ausgangsmittelwerte als loo % betrachten, so betragen die Mittelwerte in den ersichtlichen Zeitabständen beim Hund in Prozenten:

Mest.Menge	A.M.W.	15 Min	3o Min	6o Min	12o Min	18o
3 ccm	loo	77	7o	63	57	51
4 ccm	loo	8o	81	66	57	49

Beim Menschen mit je 1 ccm Mestinon waren folgende Mittelwerte in Prozenten feststellbar:

	A.M.W.	lo Min	3o Min	6o Min
8 Gesunde	loo	75	59	54
12 Patienten	loo	68	57	47

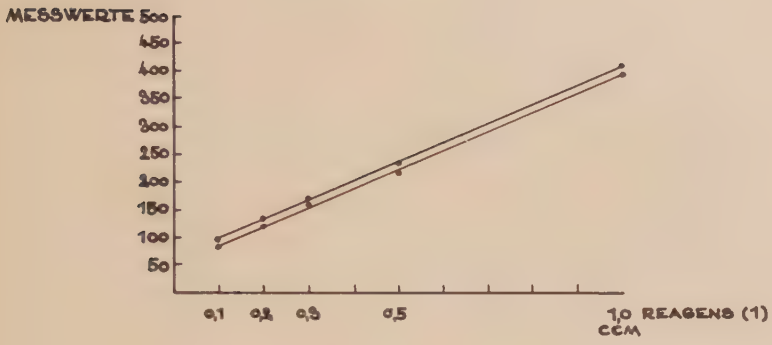
Bei den gesunden Menschen ergaben sich eindeutig leichte Anzeichen einer Vagotonie, z.B. Brechreiz, Darmbewegungen, Windabgang, Pulsbeschleunigung, Atemfrequenzerhöhung u. ä.

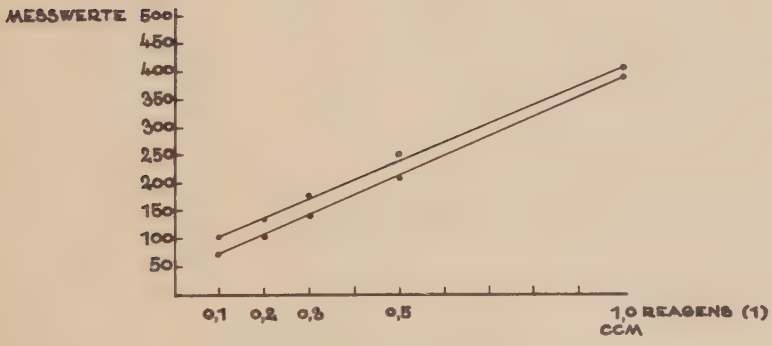
Ein Absinken der Cholinesteraseaktivität im Serum wäre danach gleichbedeutend mit einer Steigerung des Vaguseffektes.

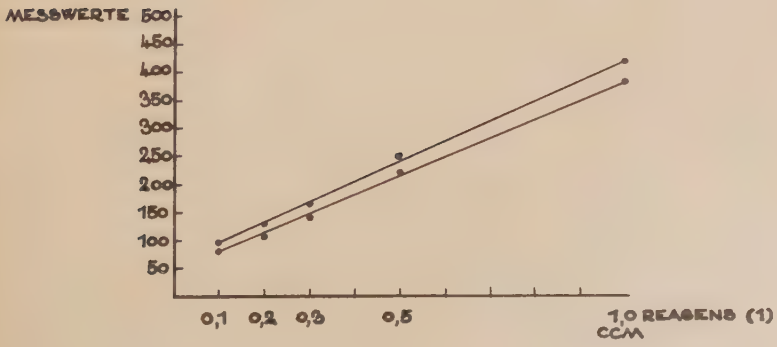
Bei den Patienten waren ausser der Darmperistaltikanregung keine auffälligen Nebenerscheinungen, wie Erbrechen, Bradykardie oder gesteigerte Salivation feststellbar.

Die Tierversuche am Hund zeigten bei Mengen von 3 und 4 ccm Mestinon ein deutliches Überwiegen des Parasympathicus für 2 - 4 Stunden. Das Tier hatte bei 2o Untersuchungen 6 mal Erbrechen 3 - 5 Minuten p. i., ferner waren Tachypnoe, Tachykardie, sowie Stuhlgang und Blasenentleerung zu verzeichnen.

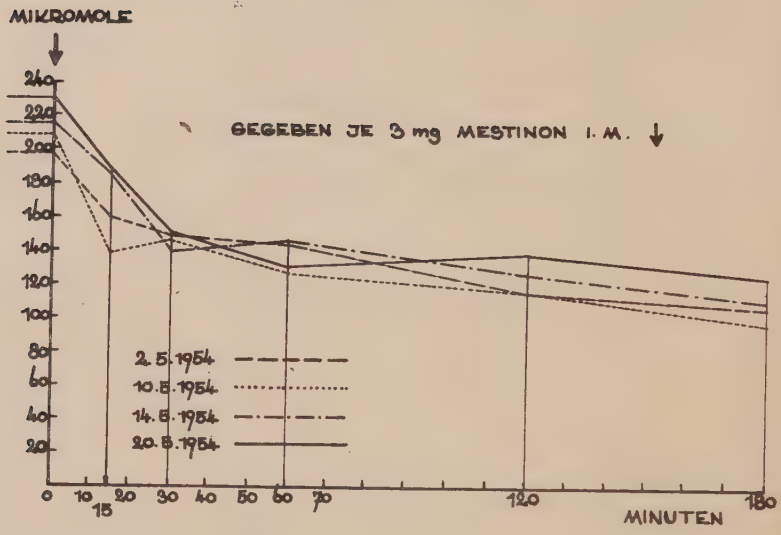
6 EICHKURVEN



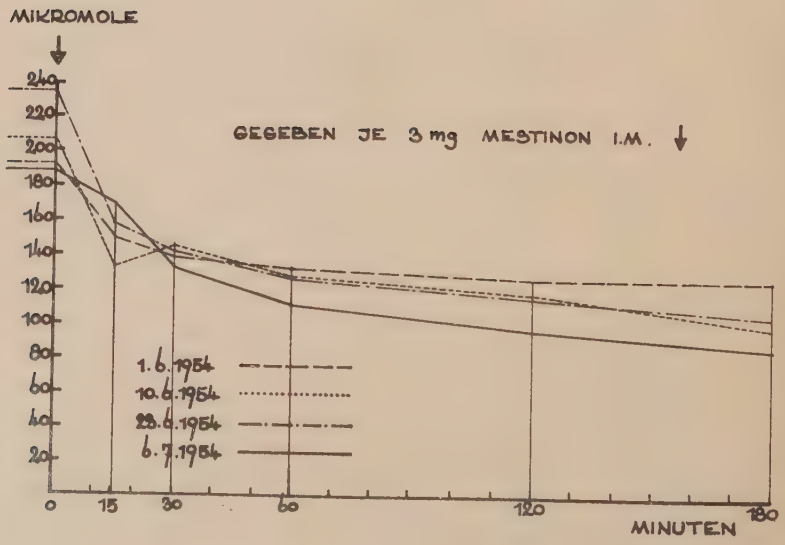




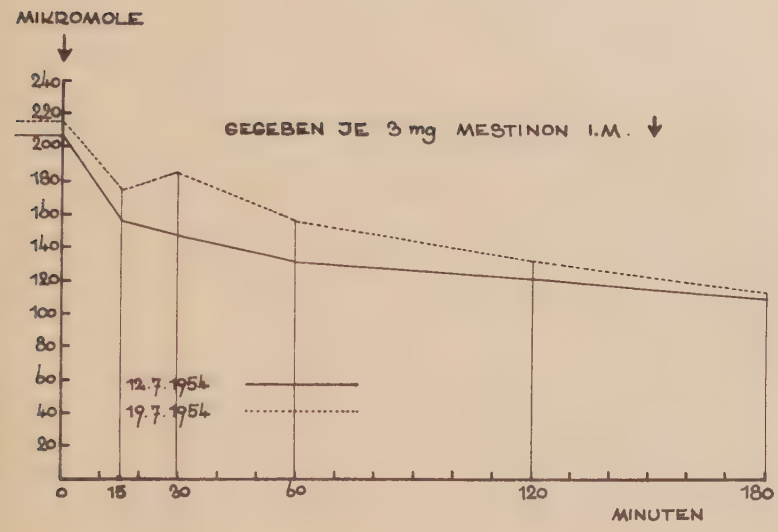
TIERVERSUCHE



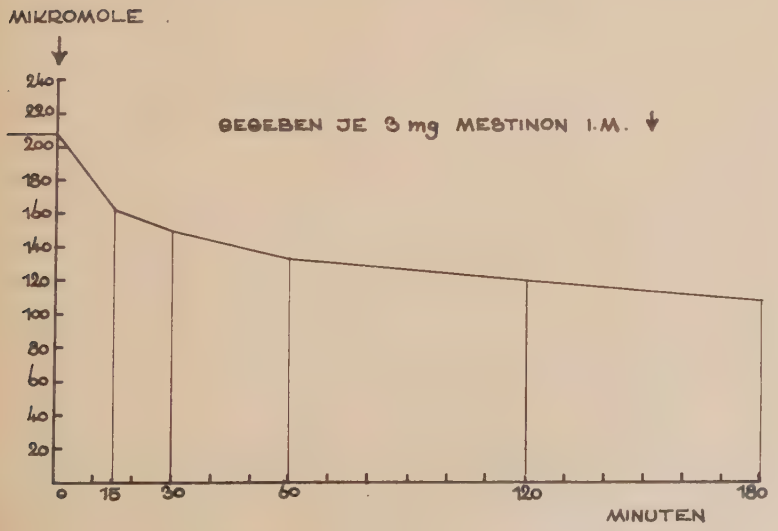
TIERVERSUCHE



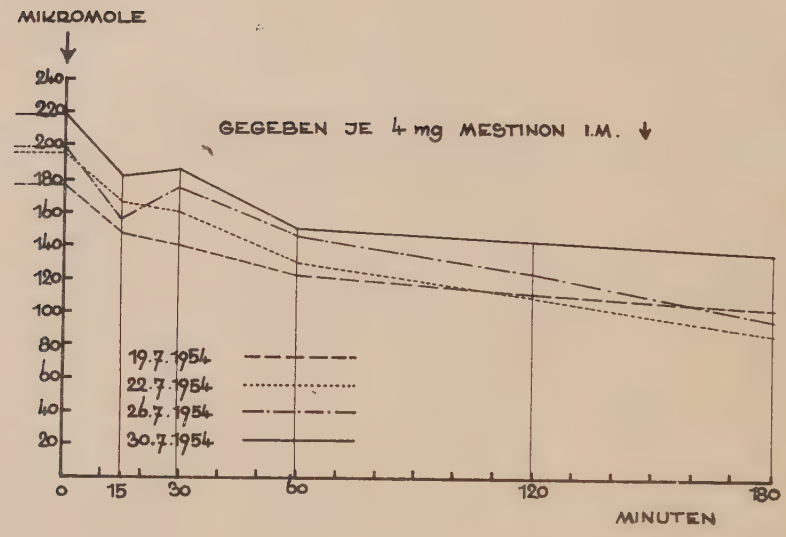
TIERVERSUCHE



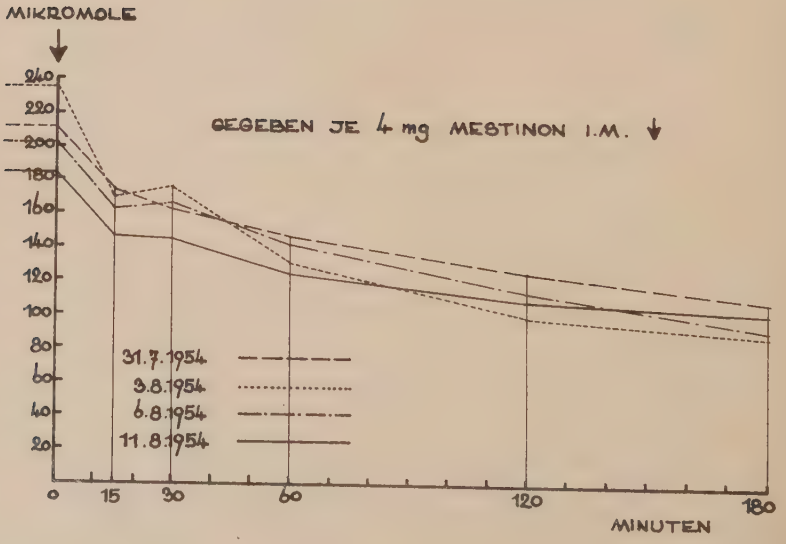
MITTELWERTSKURVE VON 10 VERSUCHEN (TIERVERSUCHE)



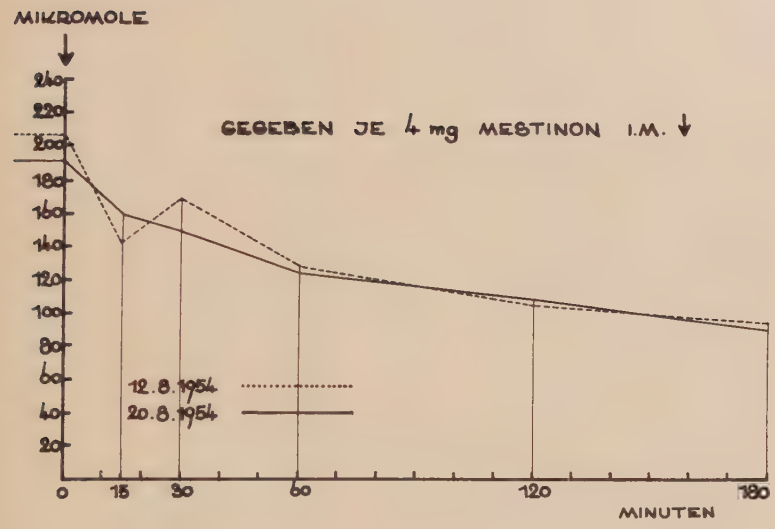
TIERVERSUCHE



TIERVERSUCHE



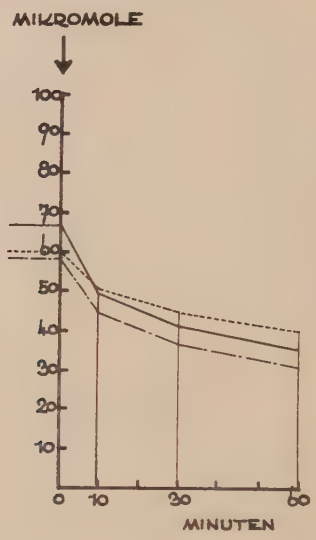
TIERVERSUCHE

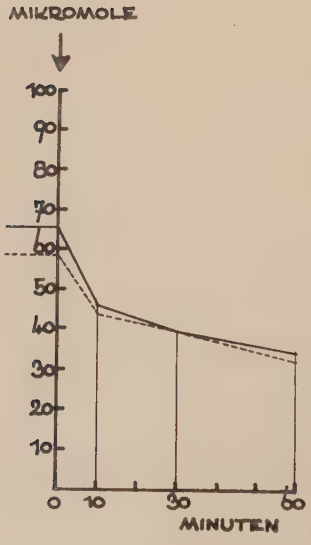


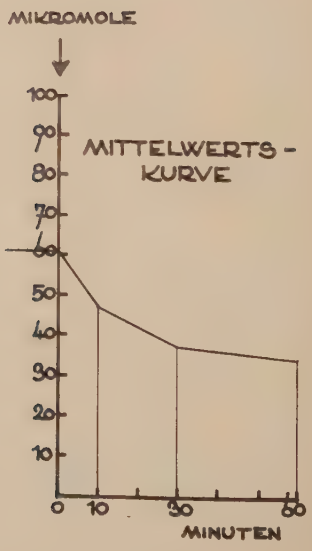
MITTELWERTSKURVE VON 10 VERSUCHEN
(TIERVERSUCHE)

GESUNDE MENSCHEN

GEGEBEN JE 1 mg MESTINON I.M. ↓

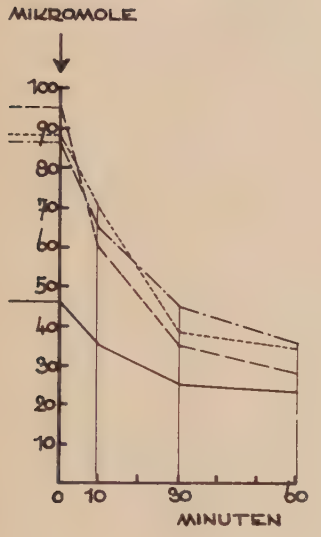


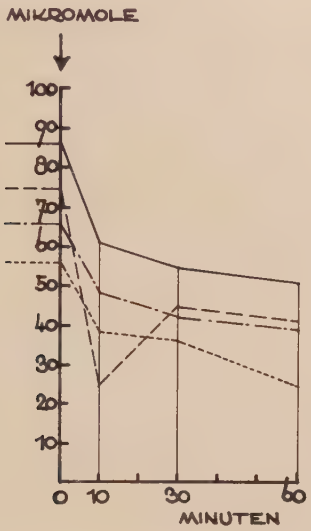


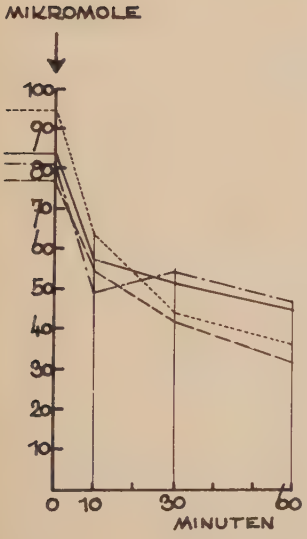


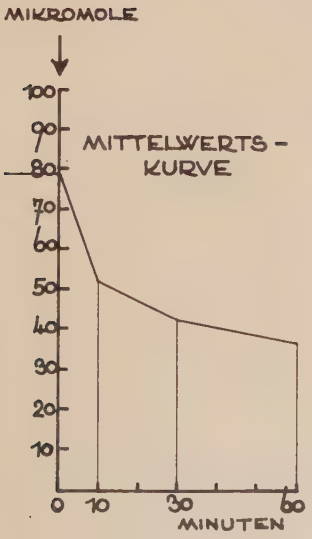
PATIENTEN

GEGEBEN JE 1 mg MENSTINON I.M. ↓









Zusammenfassung.

Durch Mestinon wird die Serumcholinesteraseaktivität im Sinne einer Hemmung beeinflusst, wobei der Abfall sofort messbar ist.

Der Grad der Hemmung ist abhängig von der Menge des injizierten Mestinons.

Da Mestinon ein nachgewiesenes Parasympathicomimeticum ist, kann der Esteraseabfall als Zeichen einer vermehrten Vagotonie gedeutet werden.

Möglicherweise kommt sie durch eine Steigerung des Vaguseffektes oder eine Hemmung der Esteraseaktivität zustande.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass Mestinon eine 5o %ige Hemmung der Esteraseaktivität zuwege bringt, also als starkwirkendes Parasympathicomimeticum angesehen werden muss.

Die mittlere Dosis liegt für Mestinon bei 2 - 3 mgr.

Für die Überlassung des Themas und die grosszügige Unterstützung in allen Fragen, die sich bei der Abfassung der Arbeit ergaben, möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Holle meinen besonderen Dank aussprechen.

Ferner ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. med. W. Wachsmuth für die Übernahme des Korreferats meinen Dank auszusprechen.

Mein Dank gilt in gleichem Masse Herrn Prof. Dr. du Mont für seine tatkräftige Hilfe in praktischen Dingen.

Danken möchte ich auch noch der Deutschen Hoffmann - La Roche Aktiengesellschaft, Grenzach für die Überlassung von Mestinon und Literatur.

Literatur - Verzeichnis.

1.	Abderhalden, R	Vitamine, Hormone, Fermente. Wien, Urban & Schwarzenbg. 1944
2.	Ammon, R	Pflügers Archiv 233 (1933)
3.	Ammon, R	Pflügers Archiv 235 (1933)
4.	Ammon, R	Klin. Woschrft 1935, 453
5.	Bamann - Myrbäck	Fermentforschung Lfg.4-5 (1940)
6.	Brücke und Hellauer	Vitamin-, Hormon- und Fermentforschung 4/1951
7.	v.Brücke, v.Hübner und Sarkander	Klin. Woschrft. 587 (1941)
8.	Burger, H	Archiv f. Gynäkologie, 185, 1954
9.	Classen	Z. exper. Med. 179, 1941
10.	Fromherz und Pellmont	Schweiz. med. Woschrft. 83, 1953
11.	Heim, F	Klin. Woschrft. 5/6 (1946)
12.	Heim, F und Ruete, A	Klin. Woschrft. 7/10 (1946)
13.	Holle, F	Zeitschrift f. d. ges. exp. Med. 115 (1949)
14.	Holle, Stahm u. Teufel	Der Anaethesist, 3.Band, 113-116 (1954)
15.	Kodera, Y	Pflügers Archiv 219 (1929)
16.	Maier, E u. Schäfer, H	Klin. Woschrft. 606 (1947/48)
17.	Metcalf, Robert,L	I. Econom. Entomology, 1951, 886
18.	Plattner, F & Gahler, O	Pflügers Archiv 218 (1927)
19.	Plattner, F	Pflügers Archiv 214 (1926)
20.	Schmidt, H. W.	Klin. Woschrft 1946, 218
21.	Stedman und Easson, C	Biochem. J. 26, 2056 (1932)
22.	Werle, E und Stüttgen, G	Klin. Woschrft. 821/22 (1942)

Lebenslauf.

Am 31. März 1925 wurde ich, Hugo Friedrich Bader, als Sohn des Bürgermeisters Adolf Bader und seiner Ehefrau Frida Bader, geb. Schneider, in Dettenhausen geboren.

Von meinem 7. Lebensjahr besuchte ich die Volksschule und trat 1936 in die Oberschule ein. 1944 bekam ich von der Oberschule Böblingen den Reifevermerk.

1943 wurde ich zum Wehrdienst einberufen. Ende 1944 kam ich in amerikanische Gefangenschaft, aus der ich Ende 1945 arbeitsunfähig entlassen wurde.

1946 - 1948 war ich als Volontär - Assistent bei Zahnarzt Dr. Haas in Sindelfingen.

Zur Erlangung der Reife absolvierte ich 1948/49 2 Vorsemester an der Universität Tübingen. Im Anschluss daran immatrikulierte ich mich als Student der Zahnmedizin. 1952 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung, im März 1955 legte ich die zahnärztliche Prüfung ab.

Ab 15. Juni habe ich eine Assistentenstelle in Stuttgart.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und ausser der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Hugo Bader

RUDOLF BAENR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WURZBURG KOLOFFSTEINSTR. 8